

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 甲第 2389 号 氏名 中川 学之

論文審査担当者 主査 平尾 敦

副査 後藤 典子

鈴木 健之

学位請求論文

EGFR-TKI resistance due to BIM polymorphism can be circumvented in combination with HDAC inhibition

Cancer Research 第 73 巻第 8 号 2428 頁～2434 頁 平成 25 年 4 月掲載

邦題「BIM 遺伝子多型に起因した EGFR-TKI 耐性の HDAC 阻害剤との併用による克服」

Bcl-2 ファミリーの BIM はアポトーシス誘導タンパクであり、*EGFR* 変異肺癌に対するゲフィチニブ、エルロチニブなどの EGFR-TKI (Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor) 治療において、アポトーシスの誘導に中心的な役割を担うことが報告されている。また、最近 *BIM* 遺伝子の多型が東アジア人の 12.9%で認められることが報告された。この *BIM* 遺伝子多型を有する場合、*BIM* 野生型と比較して活性型 BIM タンパクの発現が低下しており、EGFR-TKI によるアポトーシス誘導が低下する。その結果、*BIM* 遺伝子多型を有する *EGFR* 変異肺癌症例は、*BIM* 野生型と比べて EGFR-TKI 治療による無増悪生存期間が有意に短いことが報告されている。

本研究では、この *BIM* 遺伝子多型に起因した EGFR-TKI 耐性が Histone deacetylase (HDAC) 阻害薬であるボリノスタットとの併用により克服できるかを検討した。*in vitro* において *EGFR* 活性化変異を有する肺癌細胞株を EGFR-TKI で処理した場合、*BIM* 遺伝子多型を有する細胞は野生型の細胞に比べアポトーシス誘導能が低いことが確認された。*BIM* 遺伝子多型を有する細胞をボリノスタットで処理すると用量依存的に活性型 BIM タンパクの発現が誘導され、さらに EGFR-TKI とボリノスタットを併用することで、アポトーシスの誘導が増強されることが明らかになった。マウス皮下移植モデルにおいては *BIM* 野生型の *EGFR* 変異肺癌細胞に対して EGFR-TKI による治療はアポトーシスを伴った著明な腫瘍縮小効果を示す一方、*BIM* 遺伝子多型陽性 *EGFR* 変異肺癌細胞に対する EGFR-TKI の治療では縮小効果はわずかであった。しかし、ボリノスタットを併用することによって著明な腫瘍縮小効果が確認された。

これらの結果より、*BIM* 遺伝子多型に起因した EGFR-TKI 耐性に対して、HDAC 阻害薬であるボリノスタットとの併用療法が耐性克服に有効であることが示唆された。本研究は臨床における薬剤耐性の克服戦略として有用である可能性が考えられ、学位授与に値すると評価された。